

3. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V., Mashina S.Yu., Saltykova V.A., Vanin A.F. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // Nitric Oxide. - 1999. - V.3. - P.393-401.
4. Panza J.A., Quyyumi A.A., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - V.21. - P.1145-
5. Shchepiiev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // Vasc. Res. - 1998. - V.35. - P.325-331.
6. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Hypertens. - 1996. - V.14. Suppl. 5. - P.S83-S93.

НАРУШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

**Мойбенко А.А., Юзькив М.Я., Азаров В.И., Даценко В.В.,
Коцюрба А.В.**

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

Введение

Несмотря на очевидность структурных и функциональных нарушений эндотелия при остром инфаркте миокарда роль эндотелий-зависимых факторов регуляции и в частности системы оксида азота (NO) в патогенезе этого заболевания остается окончательно невыясненной. По данным одних авторов (1,2) ингибирование синтеза NOотягчает течение ишемии миокарда, а его активация эффективно уменьшает ишемическое повреждение сердца (3,4,5). С другой стороны существует мнение, что ингибирование продукции NO облегчает течение острой ишемии (6) либо не влияет на развитие патологического процесса.

В связи с этим целью нашей работы явилось определение роли и возможных механизмов участия системы NO в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений и компенсаторных реакций при ишемии и реперфузии миокарда.

Материалы и методы исследований

Эксперименты проведены на наркотизированных собаках весом 15-25 кг под хлоралозо-уретановым наркозом (0,07 и 0,7 г/кг, соответственно). Использовалась новая модель локальной ишемии (1,5 часа) и

реперфузии (3 часа), при которой проводилась катетеризация коронарных сосудов с последующей эмболией участка сосудистого русла сердца у животных с закрытой грудной клеткой и естественным дыханием, а также новый метод исследования коронарного кровообращения в неишемизированной зоне миокарда. Определялись и регистрировались основные кардио- и гемодинамические параметры (САД, ОПС, ДЛЖ, dP/dt ДЛЖ, индекс сократимости миокарда, коронарное перфузионное давление. Определялись активность NO синтаз, аргиназы и содержание NO (NO_2^- , NO_3^-) и мочевины в различных участках левого желудочка сердца калориметрическим методом. В тех же участках сердца определялось содержание эйкозаноидов (LTC4-LTD4, PGI2) и свободных радикалов. Для ингибирования биосинтеза NO использовался L-NNA (50 + 50 мг/кг), для активации L-аргинин (50 мг/кг).

Результаты и их обсуждение

Содержание стабильного метаболита оксида азота (NO_2) в ишемизированном миокарде уменьшалось на 57% ($p < 0,05$) уменьшалась и активность нитрикоксидсинтазы на 60% ($p < 0,05$) по сравнению с «интактными» участками миокарда. В то же время активность аргиназы и содержание мочевины в ишемизированном участке резко возрастали на 488% и 665% соответственно по сравнению с «интактными» участками. В некротической зоне также увеличивалось содержание ненасыщенных жирных кислот и количество свободных радикалов, активировался липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с увеличением содержания лейкотриенов.

Наряду с этим отмечено расширение коронарных сосудов неишемизированной области сердца на $11.4 \pm 1.2\%$ ($p < 0.05$), снижение показателей минутного объема на 33,54% ($p < 0.05$) повышение общего периферического сопротивления на 15% ($p < 0.05$), появление аритмий.

После предварительного системного ингибирования NOS биохимические сдвиги при острой ишемии и реперфузии миокарда были подобны контрольным, резко изменялись или усиливались гемодинамические нарушения. Сердечный выброс уменьшался в среднем на 55,9%, общее периферическое сопротивление возрастало почти в два раза (99%). Реакция коронарных сосудов на эмболию была извращена – коронарное сосудистое сопротивление увеличивалось на 10,0%, это повышение сохранялось на протяжении всего периода ишемии и еще более усугублялось к концу реперфузии. В это же время наблюдалась интенсивная аритмия. В значительной мере предотвращалась рефлекторная вазодилатация периферических сосудов на внезапное прекращение коронарного кровотока.

Напротив, предварительная инфузия L-аргинина существенно ослабляла гемодинамические нарушения при ишемии-реперфузии миокарда. Вазоконстрикторные реакции и нарушения ритма значительно уменьшались или исчезали.

Аналогичный благоприятный эффект на течение ишемии-реперфузии миокарда отмечен в серии опытов с применением разработанного нами препарата корвитина (производное кверцетина), способствующего сохранению или увеличению продукции оксида азота и обладающего антиоксидантным и антилипоксигеназным эффектом.

Таким образом, острая ишемия миокарда сопровождается быстрым и продолжительным снижением продукции оксида азота в сердце. Ингибирование продукции оксида азота усиливает, а активация ослабляет нарушения функции сердечно-сосудистой системы при ишемии и реперфузии миокарда в ранние сроки развития патологического процесса (5 часов).

Из данной работы можно сделать также следующий вывод: существует по крайней мере две NO-зависимые компенсаторные сосудистые реакции при ишемии миокарда: 1) быстрое и продолжительное расширение коронарных сосудов в неишемизированных участках миокарда, 2) кардиогенное рефлекторное расширение периферического сосудистого русла и снижение общего периферического сопротивления.

Первая сосудистая реакция способствует восстановлению сократимости миокарда, а вторая разгружает ишемизированное сердце смягчая постнагрузку.

Литература

1. Masini E, Bani D, Sardi I, Baronti R, Bani-Sacchi T, Bigazzi M, Mannaioni PF. Dual role of nitric oxide in myocardial ischemia-reperfusion. // *Inflamm Res.* – 2000. – Apr; 49 Suppl 1. - S78-9.
2. Toit E., Meiring J., McCarthy J., Opie L.H. Relation of tissue nucleotide ratios to ischaemic/reperfusion injury in the nitric oxide donor treated rat heart.// *J. Mol. and Cell Cardiol.* - V.30. Abs.XVI World Congress of the Int. Society for Heart Research, Cardiovascular Biology and Medicine.- Ixia, Rhodes. – 1998. – A83.
3. О.О.Мойбенко, М.Я.Юзків, А.В.Кошоруба, О.М.Буханевич, Л.В.Тумановська. Зміни системи оксиду азоту при гострій ішемії та реперфузії міокарда. // *Фізіологічний журн.* – 2000. - Т.46, №6. – С.3-9.
4. Lovett JE 3rd, Fink BF, Bernard A, Ochoa J. Analysis of nitric oxide activity in prevention of reperfusion injury // *J. Ann Plast Surg.* – 2001. - Mar;46(3). – P.269-273.

5. Pabla R, Curtis MJ. Effect of endogenous nitric oxide on cardiac systolic and diastolic function during ischemia and reperfusion in the rat isolated perfused heart.//J.Mol.Cell Cardiol. - 1996. - 28, №10. -p.2111-2121.
6. Matsuoka H., Shimada K., Hasegawa H., Tsuya H., Kinno F., Terata K., Miura M. Effect of nitric oxide synthase inhibition of different time course on infarct size in rat heart.//J. Mol. and Cell Cardiol. - V.30. Abs.XVI World Congress of the Int. Society for Heart Research, Cardiovascular Biology and Medicine.- Ixia, Rhodes. – 1998. – A82.

ЭНДОТЕЛИЙ-ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИШЕМИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.

*Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
г. Санкт-Петербург*

В последние годы значительно возрос интерес к исследованиям механизмов защиты органов от ишемии и постишемической реперфузии. Это связано с широким внедрением в практику тромболитических препаратов, а также расширением использования оперативных вмешательств на сосудах с восстановлением кровотока в ишемизированном органе. Устойчивость клеток органа к ишемии может быть повышена как действием фармакологических веществ, так и с помощью ишемической адаптации, которая с момента ее открытия [4] считается наиболее мощным механизмом цитопротекции от ишемического и реперфузионного повреждения. Адаптация к ишемии возникает после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии и обеспечивает повышение устойчивости органа, к более длительному ишемическому повреждению. В то же время, в литературе имеются немногочисленные данные о влиянии ишемической адаптации на сохранение органного кровотока в постишемическом периоде [5].

Целью настоящего исследования была оценка влияния ишемической адаптации тонкой кишки и головного мозга на состояние кровотока в этих органах в ранний реперфузионный период после длительной ишемии.

Материалы и методы исследований

Исследования проводились на половозрелых крысах-самцах весом 200-250 г.